

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-103066

(43)Date of publication of application : 13.05.1987

(51)Int.Cl.

C07D217/02
 // A61K 31/47
 A61K 31/47
 A61K 31/47
 A61K 31/47
 A61K 31/535

(21)Application number : 60-240646

(71)Applicant : ASAHI CHEM IND CO LTD
HIDAKA HIROYOSHI

(22)Date of filing : 29.10.1985

(72)Inventor : HIDAKA HIROYOSHI
MORIKAWA YASURI

(54) SECONDARY ISOQUINOLINSULFONAMIDE DERIVATIVE

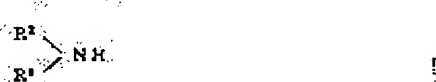
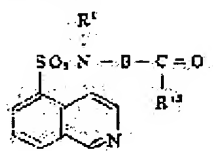
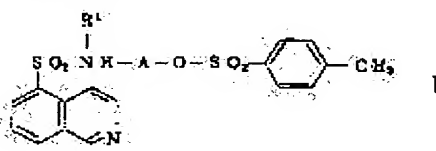
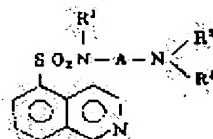
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A secondary isoquinolinesulfonamide derivative shown by the formula I (A is 2W6C alkylene which may be replaced with 2W6C alkylene wherein H bonded to carbon may be replaced with 1W8C alkylene; R₁ is 1W10C alkyl or benzyl; R₂ and R₃ are H, alkyl, aryl, aralkyl or R₂ and R₃ are bonded directly or through O to neighboring N to form heterocyclic ring) and its acid addition salt.

EXAMPLE: N-(2-Aminoethyl)-N-methyl-5-ylisoquinolinesulfonamide.

USE: A vasodilator, improver for cerebral circulation, remedy for angina pectoris and drug for preventing and remedying cerebrovascular thrombosis and hypertension. Exerting influence on smooth muscle of mammal blood vessel.

PREPARATION: A compound shown by the formula II is reacted with a compound shown by the formula III (B is alkylene; R₁₃ is alkyl) and an amine shown by the formula IV, to give a compound shown by the formula I.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-103066

⑬ Int.Cl.⁴

C 07 D 217/02
// A 61 K 31/47

識別記号

ABN
ABR
ABS
ACB
ABU

庁内整理番号

8413-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)5月13日

31/535

審査請求 未請求 発明の数 1 (全14頁)

⑮ 発明の名称 2級のイソキノリンスルホンアミド誘導体

⑯ 特 願 昭60-240646

⑰ 出 願 昭60(1985)10月29日

⑱ 発 明 者 日 高 弘 義 津市観音寺町799-75

⑲ 発 明 者 森 川 安 理 延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成工業株式会社内

⑳ 出 願 人 旭化成工業株式会社 大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

㉑ 出 願 人 日 高 弘 義 津市観音寺町799-75

㉒ 代 理 人 弁理士 清水 猛

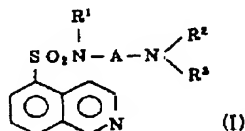
明 細 書

1 発明の名称

2級のイソキノリンスルホンアミド誘導体

2 特許請求の範囲

(I) 一般式(I)



(式中、Aは炭素に結合する水素が炭素数1ないし8個のアルキル基で置換してもよい炭素数2ないし6個のアルキレン基、R¹は炭素数1ないし10個の直鎖もしくは枝分れを有するアルキル基であるか、またはベンジル基、R², R³は水素原子、炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れのアルキル基、アリール基、アラルキル基であるか、またはR², R³は直接もしくは酸素原子を介して結合し、隣接する酸素原子とともに複素環を形成する基を表わす。)

で示されるイソキノリンスルホンアミド誘導体お

よびその酸付加塩。

(2) R², R³がともに水素原子である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(3) Aが炭素数2ないし4個のアルキレン基、もしくは1個の水素原子が炭素数1ないし4個のアルキル基で置換された炭素数2ないし4個のアルキレン基である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

(4) R¹が炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアルキル基であるか、またはベンジル基である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

(5) Aがエチレン基または1個の水素原子が炭素数1ないし4個のアルキル基で置換されたエチレン基である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

(6) R¹が炭素数1ないし6個の直鎖のアルキル基である特許請求の範囲第5項記載の化合物。

(7) Aがエチレン基である特許請求の範囲第6項記載の化合物。

(8) R²が水素原子で、R³が炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアルキル基、アリー

ル基、アラルキル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(9) Aが炭素数2ないし4個のアリレン基、もしくは1個の水素原子が炭素数1ないし4個のアリル基で置換された炭素数2ないし4個のアリレン基である特許請求の範囲第8項記載の化合物。

(10) R¹が炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアリル基である特許請求の範囲第9項記載の化合物。

(11) Aがエチレン基である特許請求の範囲第10項記載の化合物。

(12) R², R³がともに炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアリル基、アリール基、アラルキル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(13) Aがエチレン基または1個の水素原子が炭素数1ないし4個のアリル基で置換されたエチレン基である特許請求の範囲第12項記載の化合物。

(14) R¹が炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分

れを有するアリル基である特許請求の範囲第13項記載の化合物。

(15) R², R³が直接もしくは酸素原子を介して結合し、隣接する酸素原子とともに複素環を形成する基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(16) Aがエチレン基または1個の水素原子が炭素数1ないし4個のアリル基で置換されたエチレン基である特許請求の範囲第15項記載の化合物。

(17) R¹が炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアリル基である特許請求の範囲第16項記載の化合物。

3 発明の詳細な説明

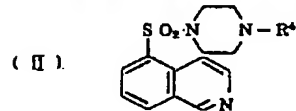
(産業上の利用分野)

本発明は、哺乳動物の血管平滑筋に影響し、血管拡張剤、脳循環改善剤、狭心症治療薬、脳血管系の血栓症、高血圧症の予防治療薬として有用な新規物質に関するものである。

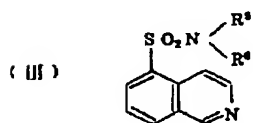
(従来の技術)

下記の式(II), (III), (IV), (V), (VI)で示される

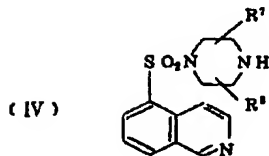
化合物は、既知の物質であり、循環器官の治療薬として有用であることが知られている。



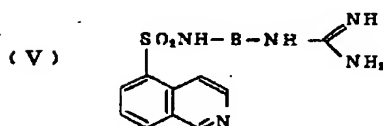
特開昭57-156465



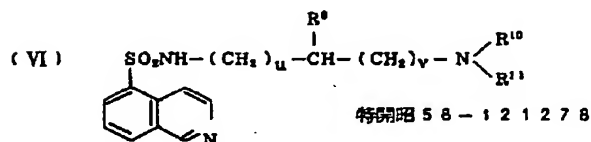
特開昭57-200366



特開昭58-121279



特開昭59-95054



特開昭58-121278

(式中、R⁴はアリル基、アリール基、アラルキル基、ベンゾイル基、シナミル基、フロイル基

または式 (式中、R'は低級アリル基を表わす)で示される基、R⁵, R⁶は同じ

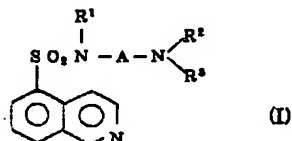
かもしくは異なつて水素原子、低級アリル基であるか、互いに直接または酸素原子を介して結合し、隣接するNとともに複素環を形成する基、

R⁷は水素原子または炭素数1ないし10のアリル基、R⁸は炭素数1ないし10のアリル基、アリール基またはアラルキル基を表わし、Bはm個の水素原子が炭素数1ないし10個のアリル基、アリール基、アラルキル基で置換された炭素数n個のアリレン基(nは10を越えない正の整数、mは0ないし2×nの整数)、R⁹は水素原子、炭

炭数1ないし10のアルキル基またはアリール基、 R^{10} 、 R^{11} は水素原子、炭数1ないし10のアルキル基、アリール基、アラルキル基または直接もしくはO原子を介して結合し、隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を表わし、u、vは0ないし9の整数を表わす。]

(発明の構成)

本発明は、一般式(I)



(式中、Aは炭素に結合する水素が炭数1ないし8個のアルキル基で置換してもよい炭数2ないし6個のアルキレン基、 R^1 は炭数1ないし10個の直鎖もしくは枝分れを有するアルキル基であるか、またはベンジル基、 R^2 、 R^3 は水素原子、炭数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れのアルキル基、アリール基、アラルキル基

であるか、または R^1 、 R^2 は直接もしくは酸素原子を介して結合し、隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を表わす。)

で示されるイソキノリンスルホンアミド誘導体およびその薬学的に許容される酸付加塩に関する。

一般式(I)で示される具体的化合物としては、次の化合物を挙げることができる。

- (1) N-(2-アミノエチル)-N-メチル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (2) N-(2-アミノエチル)-N-イソプロピル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (3) N-(2-アミノエチル)-N-ブチル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (4) N-(2-アミノエチル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (5) N-(2-アミノエチル)-N-オクチル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (6) N-(2-アミノエチル)-N-ベンジル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (7) N-(3-アミノプロピル)-N-ヘキシル-エチル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (8) N-(1-アミノメチル-2-メチルプロピル)-N-プロピル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (9) N-(1-アミノメチルブチル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (10) N-(3-アミノ-2-メチルプロピル)-N-プロピル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (11) N-(4-アミノ-1-メチルブチル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (12) N-(5-アミノメチルヘキシル)-N-エチル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (13) N-(4-アミノ-3-メチルブチル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (14) N-(4-アミノ-1-プロピルヘキシル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (15) N-(2-メチルアミノエチル)-N-メチル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (16) N-(2-エチルアミノエチル)-N-エチル

- 5-イソキノリンスルホンアミド
- (8) N-(4-アミノブチル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (9) N-(5-アミノペンチル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (10) N-(6-アミノヘキシル)-N-プロピル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (11) N-(2-アミノプロピル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (12) N-(2-アミノブチル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (13) N-(2-アミノオクチル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (14) N-(2-アミノデシル)-N-プロピル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (15) N-(2-アミノデシル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (16) N-(2-アミノ-1-メチルプロピル)-N-ブチル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (17) N-(2-アミノ-1-メチルエチル)-N-

5-イソキノリンスルホンアミド

07 N-(2-ブチルアミノエチル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド

08 N-エチル-N-(2-ヘキシルアミノエチル)-5-イソキノリンスルホンアミド

09 N-(2-ヘキシルアミノエチル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド

10 N-(2-ベンジルアミノエチル)-N-ベンジル-5-イソキノリンスルホンアミド

11 N-ブチル-N-(2-フェニルエチルアミノエチル)-5-イソキノリンスルホンアミド

12 N-(2-ベンジルアミノエチル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド

13 N-(3-ヘキシルアミノプロピル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド

14 N-(6-ベンジルアミノヘキシル)-N-ベンチル-5-イソキノリンスルホンアミド

15 N-(6-ヘキシルアミノヘキシル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド

16 N-(2-エチルアミノプロピル)-N-ヘキ

17 N-ヘキシル-N-(2-ピペリジノエチル)-5-イソキノリンスルホンアミド

18 N-ヘキシル-N-(2-モルホリノエチル)-5-イソキノリンスルホンアミド

19 N-(2-ジクロヘキシルメチルアミノエチル)-N-エチル-5-イソキノリンスルホンアミド

20 N-ヘキシル-N-(2-ピペリジノプロピル)-5-イソキノリンスルホンアミド

21 N-(2-ジエチルアミノ-1-メチルエチル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド

22 N-エチル-N-(5-ピペリジノベンチル)-5-イソキノリンスルホンアミド

また、本発明は、前記一般式(I)で示されるイソキノリン誘導体の酸付加塩をも提供する。この塩は、薬学上許容される非毒性の塩であつて、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等の無機酸、および酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸等の有

シル-5-イソキノリンスルホンアミド

23 N-(2-ヘキシルアミノプロピル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド

24 N-(2-プロピルアミノオクチル)-N-ブチル-5-イソキノリンスルホンアミド

25 N-ヘキシル-N-(2-イソプロピルアミノ-1-メチルエチル)-5-イソキノリンスルホンアミド

26 N-(4-ベンジルアミノ-1-メチルブチル)-N-プロピル-5-イソキノリンスルホンアミド

27 N-メチル-N-(6-プロピルアミノ-5-メチルヘキシル)-5-イソキノリンスルホンアミド

28 N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-メチル-5-イソキノリンスルホンアミド

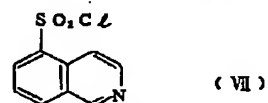
29 N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド

30 N-ベンジル-N-(2-ジヘキシルアミノエチル)-5-イソキノリンスルホンアミド

機酸を挙げることができる。

本発明の一般式(I)で示される化合物は、以下の方法により合成することができる。

5-イソキノリンスルホン酸に対して、チオニルクロライドと触媒量のジメチルホルムアミドを用い、3時間加熱還流して、5-イソキノリンスルホン酸クロリド(VII)が得られる。

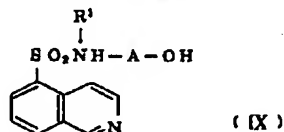


これに、一般式(VIII)



(式中、A、R¹は前記と同様の意味を表わす。)

で示される化合物を反応させ、一般式(IX)



(式中、R¹、Aは前記と同様の意味を表わす。)

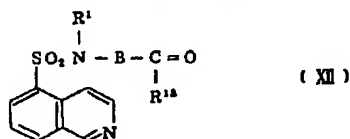
で示される中間体を得られる。

この反応は、一般式(VI)の化合物を一般式(VII)に対して当モル量ないし5倍モル量を用いるのが望ましい。この時、酸受容体が存在していてもよい。酸受容体としては、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメチラートのようなアルカリ金属化合物、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミンのような有機第3級アミン類が挙げられる。また、反応温度は-20℃ないし50℃が好ましく、反応時間は0.5時間ないし6時間が好ましい。反応溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類を用いることができる。

a) 一般式(IX)の化合物にバトレンスルホン酸クロリドを反応させると、一般式(XI)で示される中間体を得られる。

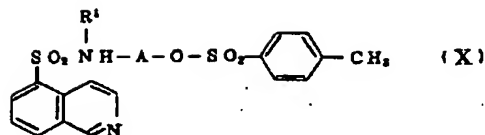
子または炭素数1ないし8個のアルキル基を表わす。)

一般式(XI)の化合物のうち、二級アルコール、すなわち、R¹²は水素原子、R¹³は炭素数1ないし8個のアルキル基の場合は、ジメチルスルホキシドとシニウ酸ジクロリドとを反応させて、一般式(XII)で示される中間体を得られる。



(式中、Bは炭素に結合する水素が炭素数1ないし8個のアルキル基で置換してもよい炭素数1ないし5個のアルキレン基、R¹³は炭素数1ないし8個のアルキル基を表わす。)

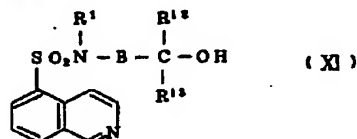
一般式(IX)の中間体より、一般式(XII)の中間体を得る反応は、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(The Journal of Organic Chemistry)第43巻、12号、2480頁、(1978年)に記載された方法を用いることが



(式中、R¹、Aは前記と同様の意味を表わす。)

一般式(IX)の中間体より一般式(X)の中間体を得る反応は、エル・エフ・フィーザーとエム・フィーザー著のリージェント・フォー・オーガニック・シンセシス(L.F. Fieser and M. Fieser, "Reagent for Organic Synthesis")第1巻、1180頁に記載された方法を用いることができる。

b) 一般式(IX)の化合物は、一般式(XI)のように書ける。



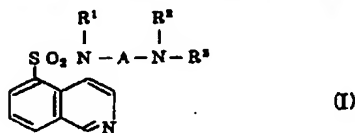
(式中、Bは炭素に結合する水素が炭素数1ないし8個のアルキル基で置換してもよい炭素数1ないし5個のアルキレン基、R¹²、R¹³は水素原子

である。

c) a), b)の方法により合成された一般式(X)および(XII)で示される化合物に、一般式(XIII)



(式中、R¹、R²は前記と同様の意味を表わす。)で示されるアミンを反応させ、一般式(I)で示される化合物を得ることができる。



(式中、R¹、R²、R³およびAは前記と同様の意味を表わす。)

一般式(X)の中間体と一般式(XIII)のアミンとの反応は、溶媒としてメタノール、エタノール等のアルコール類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類を

用いることができる。反応温度は0℃～70℃が好ましく、反応時間は30分間～3日を要する。

一般式(XII)の中間体と一般式(XIII)のアミンとの反応により一般式(I)を得る反応は、ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ(Journal of the American Chemical Society)第93巻, 2897頁, (1971年)に記載された方法を用いることができる。

本発明化合物の平滑筋に対する作用は、家兎の上腸間膜動脈の弛緩作用により、血管拡張作用はイヌにおける大腿動脈および椎骨動脈の血流量の増加により確認された。

平滑筋弛緩作用は家兎より摘出した上腸間動脈を螺旋状として吊し、塩化カリウムで収縮せしめ、これに本発明化合物を加えると弛緩されることによつて証明された。例えば、N-(2-アミノエチル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド(4)を加えた場合、その完全弛緩を100%として、50%を弛緩させる濃度(ED₅₀)は1μMを示した。

実施例1

5-イソキノリンスルホン酸1/2硫酸塩150gに塩化チオニル1200ml、ジメチルホルムアミド0.4mlを加え、5時間加熱還流した。減圧下、塩化チオニル、ジメチルホルムアミドを留去し、残渣に塩化メチレン300mlを加え、攪拌後ろ過し、減圧乾燥すると、5-イソキノリンスルホン酸クロリド1/2硫酸塩が160g(定量的)取得できた。

5-イソキノリンスルホン酸クロリド1/2硫酸塩10.00gに水100ml、塩化メチレン100mlを加えて溶解させた。この溶液に重炭酸ナトリウムを加え、水層のpHを6.0にした。塩化メチレン層を氷冷下、N-n-ヘキシルエタノールアミン5.14gとトリエチルアミン5.12mlの塩化メチレン溶液(100ml)に5分かけて滴下し、室温下2時間攪拌した。得られた溶液を2回水洗し、塩化メチレンを減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(和光純薬製ワコーゲルC-200、溶融溶媒5容量パーセントメタノール/クロロホルム)で精製し、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド4.74gを得た(収率39%)。これに、ビリジン70mlとp-トルエンスルホンクロリド3.08gを加えて、60℃で4時間加熱後、減圧下ビリジンを留去し、クロロホルム50mlとpH2の塩酸水20mlを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(和光純薬製ワコーゲルC-200、溶融溶媒3v/v%メタノール/クロロホルム)で精製し、N-ヘキシル-N-(p-トルエンスルホンオキシエチル)-5-イソキノリンスルホンアミド2.34gを得た(収率34%)。

大腸動脈、椎骨動脈の拡張作用は、イヌ(雑犬、体重8～15kg)をペントバルビタール35mg/kgの静脈内投与により麻酔し、大腸動脈および椎骨動脈には非観血的フローブ(日本光電製)を装着し、電磁血流計(日本光電MF-27)にて血流量の測定を行なつた。この条件下で大腸静脈側鎖に挿入したポリエチレンチューブを介して、本発明化合物、例えば、N-(2-アミノエチル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド0.3mg/kgを静脈内投与した場合、大腸動脈血流量は38%、椎骨動脈血流量は170%増加した。

さらに、ddY雄性マウスに静脈内投与した際の急性毒性値LD₅₀は94.6mg/kgであつた。これらの試験結果は、従来技術、例えば、式(IV)、(VI)で示される化合物に比べ、薬理効果は強く、一斉毒性は弱く、循環器官用薬として有用性の高い化合物である。

(実施例)

以下、実施例により、本発明をさらに詳細に説明する。

ール/クロロホルム)で精製し、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド4.74gを得た(収率39%)。これに、ビリジン70mlとp-トルエンスルホンクロリド3.08gを加えて、60℃で4時間加熱後、減圧下ビリジンを留去し、クロロホルム50mlとpH2の塩酸水20mlを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(和光純薬製ワコーゲルC-200、溶融溶媒3v/v%メタノール/クロロホルム)で精製し、N-ヘキシル-N-(p-トルエンスルホンオキシエチル)-5-イソキノリンスルホンアミド2.34gを得た(収率34%)。

N-ヘキシル-N-(p-トルエンスルホンオキシエチル)-5-イソキノリンスルホンアミド2.34gにアンモニアガス4gを含むエタノール40mlを加え、圧力容器中で90℃2日加熱した。減圧下、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、溶融

溶媒3容量パーセントメタノール/クロロホルム)で精製し、N-(2-アミノエチル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド(4)1.34gを得た(収率84%)。

NMRスペクトル(CDC₂H₅): δ pp

0.6 ~ 1.6 (15H)

2.7 ~ 3.0 (2H)

3.1 ~ 5.6 (4H)

7.5 ~ 7.9 (1H)

8.1 ~ 8.8 (4H)

9.4 (1H, s)

IRスペクトル: ν_{\max} (cm⁻¹)

2920, 1610, 1320, 1150, 1130

マスペクトル(m/e): 335

同様に、表1に示す化合物を得た。

表 1

化合物 No.	最終工程 収率(%)	元素分析 (m/e)	IRスペクトル ν_{\max} (cm ⁻¹)	NMRスペクトル CDC ₂ H ₅ : δ pp (TMS)
1	85	265	3370, 2930, 1615, 1525, 1160, 1140	2.4(2H), 2.7~3.1(5H), 3.2(2H), 7.5~7.9(1H), 8.1~8.7(4H), 9.4(1H)
2	80	293	3410, 2930, 1620, 1350, 1160, 1140	0.85(6H), 2.3~3.3(5H), 3.2(2H), 7.5~7.9(1H), 8.1~8.8(4H), 9.4(1H)
3	70	307	3350, 2940, 1620, 1350, 1160, 1140	0.6~1.7(9H), 2.8(2H), 3.0~3.6(4H), 7.5~7.8(1H), 8.1~8.7(4H), 9.5(1H)
5	60	363	3350, 2930, 1617, 1350, 1160, 1140	0.7~1.7(15H), 1.8(2H), 2.7~3.1(2H), 3.1~3.7(4H), 7.7~7.9(1H), 8.1~8.8(4H), 9.5(1H)
6	65	341	3300, 2920, 1615, 1320, 1150, 1130	1.6~2.3(2H), 2.3~2.9(2H), 3.1~ 3.5(2H), 5.3(2H), 7.2(5H), 7.4~ 7.8(1H), 8.0~8.7(4H), 9.5(1H)

7	70	549	3340, 2920, 1620, 1330, 1160, 1140	0.6~1.9(15H), 2.5~3.0(2H), 3.1~3.6(4H), 7.5~7.9(1H), 8.0~8.6(4H), 9.3(1H)
8	74	363	3350, 2920, 1620, 1320, 1160, 1140	0.7~1.9(17H), 2.5~3.1(2H), 3.1~3.7(4H), 7.5~7.9(1H), 8.1~8.7(4H), 9.3(1H)
9	70	577	3340, 2920, 1615, 1320, 1160, 1145	0.7~2.0(19H), 2.4~3.0(2H), 3.1~3.7(4H), 7.5~7.9(1H), 8.1~8.8(4H), 9.3(1H)
10	62	349	3350, 2930, 1620, 1330, 1150, 1130	0.7~2.0(15H), 2.7~3.0(2H), 3.1~3.5(4H), 7.5~7.8(1H), 8.1~8.8(4H), 9.3(1H)

実施例 2

5-イソキノリンスルホン酸クロリド1/2硫酸塩9.20gに水100ml、塩化メチレン100mlを加えて溶解させた。この溶液に重炭酸ナトリウムを加え、水層のpHを6.0にした。塩化メチレン層を氷冷下、N-ヘキシル-2-ヒドロキシプロピルアミン5.30gとトリエチルアミン4.03gの塩化メチレン溶液(100ml)に5分かけて滴下し、室温で2時間攪拌した。得られた溶液を2回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、塩化メチレンを減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(和光純薬製ワコーゲルC-200, 溶離溶媒2容量パーセントメタノール/クロロホルム)で精製し、N-(2-ヒドロキシプロピル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド9.02gを得た(77%)。

ジメチルスルホキシド4.08mlの塩化メチレン溶液12mlを、内温-50℃以下に冷却したシュウ酸ジクロリド2.4mlの塩化メチレン溶液(60ml)に滴下し、N-(2-ヒドロキシプロピル)

N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド8.34gの塩化メチレン溶液24mlを20分かけて滴下後、15分間-50~-60℃で攪拌した。その後、トリエチルアミン16.8mlを滴下し、1.5時間かけて室温にする。水50mlを加え1N-塩酸でpH5にし、分液後、有機層を食塩水50mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、塩化メチレンを減圧下留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200, 溶離溶媒1容量パーセントメタノール/クロロホルム)で精製し、N-アセチル-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド7.17gを取得した(収率86%)。

IRスペクトル: ν_{\max} (cm⁻¹)

2920, 1720, 1615, 1530, 1160, 1140, 990

N-アセチル-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド5.89gの無水メタノール溶液(75ml)に酢酸アンモニウム15.03gとシアノ水素化ホウ素ナトリウム0.75gを加え、室温で

19時間攪拌した。減圧下、50℃でメタノールを留去し、クロロホルム50mlと1Nの水酸化ナトリウム液50mlを加え抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、クロロホルムを減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200, 溶離溶媒5容量パーセントメタノール/クロロホルム)で精製し、N-(2-アミノプロピル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド2.75gを取得した(収率46%)。

NMRスペクトル(CDC₃): δ pp

0.5~1.6(16H)
2.8~3.4(5H)
7.5~7.8(1H)
8.1~8.8(4H)
9.4(1H, s)

IRスペクトル: ν_{\max} (cm⁻¹)

2920, 1610, 1510, 1140, 1130

マススペクトル(m/e): 349

同様にして、表2に示す化合物を得た。

実施例3

実施例1で得られた5-イソキノリンスルホン酸クロリド1/2硫酸塩5.56gを水50ml、塩化メチレン50mlを加えて溶解させた。この溶液に重炭酸ナトリウムを加え、水層のpHを6.0にした。塩化メチレン層を室温で、N-ヘキシル-N-(1-ヒドロキシメチルペンチル)アミン4.17gとトリエチルアミン2.07gの塩化メチレン溶液(50ml)に5分かけて滴下し、2時間攪拌した。得られた溶液を2回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、塩化メチレンを減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(和光純薬製ワコーゲル-200, 溶離溶媒クロロホルム)で精製し、N-ヘキシル-N-(1-ヒドロキシメチルペンチル)-5-イソキノリンスルホンアミド3.9gを取得した(収率39%)。

N-ヘキシル-N-(1-ヒドロキシメチルペンチル)-5-イソキノリンスルホンアミド2.67gにピリジン30mlとp-トルエンスルホンクロリド1.56gを加え、60℃で17時間

表 2

化合物 No.	最終工程 収率(%)	マススペクトル m/e	IRスペクトル ν_{\max} (cm ⁻¹)	NMRスペクトル CDC ₃ : δ pp (TMS)
12	40	363	2910, 1615, 1310, 1160, 1135	0.7~2.2(18H), 3.4~4.0(5H), 7.7~8.2(1H), 8.3~8.9(4H), 9.4(1H)
13	20	419	2900, 1605, 1350, 1160, 1140	0.7~1.8(26H), 2.7~3.6(5H), 7.6~8.0(1H), 8.1~8.9(4H), 9.4(1H)
14	18	405	2920, 1610, 1340, 1160, 1140	0.6~2.2(24H), 3.1~3.9(5H), 7.6~8.1(1H), 8.4~9.0(4H), 9.4(1H)
15	15	447	2920, 1620, 1330, 1140	0.6~2.2(30H), 3.0~3.9(5H), 7.5~8.2(1H), 8.4~9.0(4H), 9.5(1H)
16	36	335	2920, 1615, 1350, 1160, 1140	0.7~1.9(15H), 3.0~4.0(4H), 7.7~8.2(1H), 8.4~9.0(4H), 9.4(1H)

加熱後、ビリジンを減圧下留去した。残渣にクロロホルム50mlとpH3の塩酸水50mlを加え抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、クロロホルムを減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ワコーゲルC-200，溶融溶媒クロロホルム）で精製し、N-ヘキシル-N-（1-ポートルエンシルホニルオキシメチルペンテル）-5-イソキノリンスルホンアミド2.37gを取得した（収率64%）。

N-ヘキシル-N-（1-ポートルエンシルホニルオキシメチルペンテル）-5-イソキノリンスルホンアミド2.37gにアンモニアガス4gを含むエタノール40mlを加え、圧力容器中で100℃13時間加熱した。減圧下、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲルC-200，溶融溶媒5容量パーセントメタノール/クロロホルム）で精製し、N-（1-アミノメチルペンテル）-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド0.70gを取得した（収率35%）。

NMRスペクトル（CDCl₃）：δpp

0.6～1.7（22H）

3.0～3.8（5H）

7.5～7.8（1H）

8.0～8.8（4H）

9.4（1H，s）

IRスペクトル：ν_{max}（cm⁻¹）

2925，1610，1310，1140，1125

マススペクトル（m/e）：391

同様にして、表3に示す化合物を得た。

表 3

化合物 No.	最終工程 収率(%)	分子量 m(e)	IR ν _{max} (cm ⁻¹)	NMR CDCl ₃ : 0pp (TMS)
17	40	293	2920, 1610, 1310, 1140, 1125	1.05(d)(3H), 1.2(t)(3H), 2.5～3.8(7H), 7.7～8.0(1H), 8.2～8.9(4H), 9.5(1H)
18	30	335	2925, 1610, 1310, 1145, 1130	0.6～1.7(14H), 2.9～3.8(5H), 7.5～7.8(1H), 8.0～8.7(4H), 9.4(1H)
20	57	321	2930, 1610, 1310, 1150, 1130	0.7～1.6(11H), 2.9～3.8(5H), 7.5～7.8(1H), 8.1～8.8(4H), 9.4(1H)
21	35	377	2925, 1615, 1315, 1145, 1125	0.7～1.9(20H), 2.9～3.9(5H), 7.5～7.8(1H), 8.1～8.7(4H), 9.3(1H)
22	20	349	2920, 1610, 1310, 1145, 1125	0.8～1.9(15H), 3.0～3.6(4H), 7.4～7.7(1H), 8.0～8.6(4H), 9.4(1H)
23	31	377	2925, 1610, 1315, 1145, 1125	0.6～2.0(19H), 2.5～3.8(6H), 7.6～7.9(1H), 8.0～8.6(4H), 9.4(1H)
24	26	381	2920, 1615, 1315, 1145, 1125	0.6～2.1(24H), 2.5～3.7(5H), 7.5～7.8(1H), 8.1～8.7(4H), 9.3(1H)

実施例 4

5-イソキノリンスルホン酸クロリド1/2硫酸塩10.0gに水100ml、塩化メチレン100mlを加えて溶解させた。この溶液に重炭酸ナトリウムを加え、水層のpHを6.0にした。塩化メチレン層を室温で、N-エチル-エタノールアミン9.2gの塩化メチレン溶液（100ml）に5分かけて滴下し、2時間攪拌した。得られた溶液を2回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、塩化メチレンを減圧下留去し、N-エチル-N-（2-ヒドロキシエチル）-5-イソキノリンスルホンアミド8.65gを取得した（収率73%）。

N-エチル-N-（2-ヒドロキシエチル）-5-イソキノリンスルホンアミド5.77gにビリジン100mlとポートルエンシルホニルクロリド4gを加え、80℃で2日間加熱後、減圧下ビリジンを留去した。残渣に塩化メチレン100mlを加え、pH5の塩酸水100mlで3回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、塩化メチレンを減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（和光純薬製ワコーゲルC-200，溶融溶媒5容量パーセントメタノール/クロロホルム）で精製し、N-エチル-N-（2-ポートルエンシルホニルオキシエチル）-5-イソキノリンスルホンアミド3.96gを取得した（収率47%）。

N-エチル-N-(2-p-トルエンスルホニルオキシエチル)-5-イソキノリンスルホンアミド 3.96g にヘキシルアミン 1.25g、炭酸カリウム 1.14g とジオキササン 20 ㎖ を加え、加圧容器中で 110℃ 3 日間加熱後、減圧下でジオキササンを留去し、塩化メチレン 60 ㎖ と水 30 ㎖ を加え抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下塩化メチレンを留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコゲル C-200、溶剤溶媒 5 容量パーセントメタノール/クロロホルム）で精製し、N-エチル-N-(2-ヘキシルアミノエチル)-5-イソキノリンスルホンアミド (28) 2.5g を取得した（収率 74%）。

NMR スペクトル (CDC₃) : δ ppm

0.6 ~ 1.6 (14H)

2.2 ~ 2.8 (4H)

5.1 ~ 5.6 (4H)

7.4 ~ 7.7 (1H)

8.0 ~ 8.8 (4H)

9.5 (1H, s)

IR スペクトル : ν_{max} (cm⁻¹)

2920, 1610, 1450, 1320, 1150, 1130

マススペクトル (m/e) : 363

同様にして、表 4 に示す化合物を取得した。

化合物 No.	最終工程 収率 (%)	マススペク トル (m/e)	IR スペクトル ν _{max} : cm ⁻¹	NMR スペクトル CDC ₃ : δ ppm (TMS)
33	40	433	2930, 1615, 1450, 1320, 1150, 1130	0.6~2.0(2H), 2.2~2.9(4H), 3.0~3.6 (4H), 7.5~7.8(1H), 8.5~8.8(4H), 9.5 (1H)
34	50	467	2920, 1620, 1440, 1350, 1160, 1140	0.6~1.9(1H), 2.5~3.9(4H), 4.0(2H), 7.5(3H), 7.6~7.8(1H), 8.0~8.7(4H), 9.4(1H)
35	35	475	2900, 1630, 1450, 1335, 1170, 1150	0.7~2.0(3H), 2.0~3.8(8H), 7.5~7.9 (1H), 8.1~8.7(4H), 9.5(1H)
39	60	391	2930, 1620, 1450, 1350, 1160, 1140	0.6~1.8(2H), 2.2~2.7(3H), 3.0~3.6 (3H), 7.6~7.7(1H), 8.0~8.8(4H), 9.5(1H)
40	63	425	2920, 1620, 1440, 1320, 1160, 1140	0.7~1.8(1H), 2.2~2.6(2H), 2.7~3.9(3H), 4.1(2H), 7.2(3H), 7.6~7.7(1H), 8.0~8.7 (4H), 9.4(1H)
41	53	377	2925, 1620, 1440, 1330, 1170, 1150	0.7~1.8(1H), 2.3~3.2(4H), 3.2~3.7 (3H), 7.6~7.9(1H), 8.0~8.7(4H), 9.3(1H)

表 4

化合物 No.	最終工程 収率 (%)	マススペク トル (m/e)	IR スペクトル ν _{max} : cm ⁻¹	NMR スペクトル CDC ₃ : δ ppm (TMS)
25	76	279	3530, 2940, 1620, 1460, 1350, 1165, 1145	1.8(1H), 2.4(3H), 2.9(3H), 2.5~2.9(2H), 3.0~3.3(2H), 7.5~7.8 (1H), 8.0~8.7(4H), 9.3(1H)
26	75	307	3500, 2930, 1620, 1450, 1350, 1160, 1140	0.7~1.5(7H), 2.4(1H), 2.7(1H), 3.2~3.4(4H), 7.5~7.8(1H), 8.0~8.7 (4H), 9.4(1H)
27	70	591	2930, 1620, 1440, 1310, 1160, 1140	0.6~1.8(19H), 2.2~2.9(4H), 3.0~3.7 (4H), 7.5~7.8(1H), 8.5~8.8(4H), 9.4(1H)
29	65	419	2930, 1620, 1450, 1310, 1150, 1130	0.6~1.7(23H), 2.2~2.9(4H), 3.0~3.6 (4H), 7.5~7.8(1H), 8.5~8.8(4H), 9.3(1H)
30	70	431	3580, 1615, 1450, 1325, 1145, 1130	2.8~3.1(2H), 3.5~4.0(2H), 4.1(2H), 4.6(2H), 7.3(3H), 7.4(2H), 7.7~8.0 (1H), 8.3~8.8(4H), 9.4(1H)
31	68	411	3550, 1620, 1450, 1320, 1160, 1140	0.6~1.8(21H), 2.7~3.2(4H), 3.5~4.0 (4H), 7.2(3H), 7.7~8.0(1H), 8.3~8.8 (4H), 9.5(1H)
32	65	425	2920, 1610, 1440, 1310, 1160, 1140	0.6~1.7(12H), 2.7(1H), 3.0~3.6(4H), 3.62(3H), 7.1(3H), 7.6~7.8(1H), 8.0~8.7(4H), 9.3(1H)

実施例 5

実施例 2 で得られた N-アセチル-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド 5.0g の無水メタノール溶液 (25 ㎖) を室温下、エチルアミンの塩酸塩 3.28g と水酸化カリウム 283 ㎎ の無水メタノール (50 ㎖) 溶液に 20 分かけて滴下し、15 分間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム 344 ㎎ の無水メタノール (10 ㎖) 溶液を室温で滴下し、一晩攪拌後、水酸化カリウム 1.67g を加え、10 分間攪拌し、水を加えてクロロホルム 50 ㎖ で 2 回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下クロロホルムを留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（和光純薬製ワコゲル C-200、溶剤溶媒 クロロホルム）で精製し、N-(2-エチルアミノプロピル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド (36) 2.76g を取得した（収率 51%）。

NMR スペクトル (CDC₃) : δ ppm

0.6 ~ 1.7 (17H)

2.8 ~ 3.7 (7H)

7.4 ~ 7.7 (1H)

8.0 ~ 8.8 (4H)

9.3 (1H, s)

IR スペクトル: ν_{\max} (cm^{-1})

2925, 1615, 1450, 1320, 1150,

1140

マススペクトル (m/e): 377

同様に、表5に示す化合物を得た。

表 5

化合物 No.	最終工程 収率(%)	マススペ クトル(m/e)	IR スペクトル ν_{\max} (cm^{-1})	NMR スペクトル CDCl ₃ : δ ppm (TMS)
37	35	433	2930, 1620, 1350, 1160, 1140	0.7~1.7(25H), 1.9~3.1(3H), 3.4~3.7 (4H), 7.7~8.0(1H), 8.3~9.0(4H), 9.1 (1H)
38	30	433	2920, 1620, 1340, 1160, 1140	0.6~1.8(25H), 2.5~3.6(7H), 7.6~8.0 (1H), 8.1~9.2(4H), 9.3(1H)

実施例 6

5-イソキノリンスルホン酸クロリド1/2硫酸塩10.0gに水100ml、塩化メチレン100mlを加えて溶解させた。この溶液に重炭酸ナトリウムを加え、水層のpHを6.0にした。塩化メチレン層を室温で、N-ヘキシルエタノールアミン10.5gの塩化メチレン溶液(50ml)に5分かけて滴下し、5時間攪拌した。得られた溶液を2回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、塩化メチレンを減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(和光純薬製ワコーゲルC-200, 溶離溶媒2容量パーセントメタノール/クロロホルム)で精製し、N-ヘキシル-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-イソキノリンスルホンアミド7.7gを取得した(収率65%)。

N-ヘキシル-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-イソキノリンスルホンアミド5.0gにピリジン80mlとp-トルエンスルホンクロリド3.4gを加え、80℃で2日間加熱後、減圧下ピリジンを留去した。残渣にクロロホルム100ml

を加え、pH5の塩酸水100mlで3回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、クロロホルムを減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200, 溶離溶媒クロロホルム)で精製し、N-ヘキシル-N-(2-p-トルエンスルホンオキシエチル)-5-イソキノリンスルホンアミド5.47gを取得した(収率75%)。

N-ヘキシル-N-(2-p-トルエンスルホンオキシエチル)-5-イソキノリンスルホンアミド5.47gにピペリジン2.85gとエタノール30mlを加え、加圧容器中で80℃5時間加熱した。減圧下溶媒を留去し、クロロホルム100mlと水100mlを加え抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下クロロホルムを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200, 溶離溶媒3容量パーセントメタノール/クロロホルム)で精製し、N-ヘキシル-N-(2-ピペリジノエチル)-5-イソキノリンスルホンアミド(45)3.6gを取得した。

(収率80%)。

NMRスペクトル(CDC L_4): δ ppm

0.6~1.6 (17H)

1.8~2.8 (4H)

3.1~3.6 (4H)

7.5~7.8 (1H)

8.2~8.9 (4H)

9.3 (1H, s)

IRスペクトル: ν_{max} (cm^{-1})

2930, 1620, 1330, 1160, 1130

マススペクトル(m/e): 405

同様にして、表6に示す化合物を得た。

表 6

化合物 No.	最終工程 収率 (%)	マススペク トル(m/e)	IR スペクトル ν_{max} : cm^{-1}	NMR スペクトル CDC L_4 : δ ppm (TMS)
42	81	321	2940, 1625, 1310, 1170, 1150	1.93(t)(6H), 2.0~2.9(11H), 7.5~7.8(1H), 8.2~8.9(4H), 9.4(1H)
43	68	363	2950, 1620, 1310, 1170, 1150	0.6~1.8(11H), 2.0~3.0(12H), 7.4~7.7(1H), 8.2~8.8(4H), 9.3(1H)
44	58	509	2940, 1625, 1315, 1170, 1150	0.6~2.0(22H), 2.5~3.1(4H), 4.2(2H), 7.3 (5H), 7.5~7.8(1H), 8.2~8.6(4H), 9.4(1H)
46	77	405	2940, 1625, 1315, 1170, 1150	0.5~1.7(11H), 2.7~3.8(14H), 7.4~7.7(1H), 8.2~8.7(4H), 9.3(1H)
47	60	375	2925, 1620, 1315, 1170, 1150	0.6~2.0(15H), 2.4~3.7(10H), 7.5~7.8(1H), 8.2~8.8(4H), 9.4(1H)
48	75	417	2925, 1620, 1330, 1160, 1140	0.8~2.4(24H), 2.7~3.5(5H), 7.5~7.8(1H), 8.2~8.9(4H), 9.3(1H)
49	72	405	2925, 1620, 1320, 1170, 1150	0.6~1.8(20H), 2.7~3.6(9H), 7.4~7.7(1H), 8.2~8.8(4H), 9.4(1H)
50	68	389	2940, 1625, 1315, 1170, 1150	0.5~1.6(15H), 2.7~3.5(10H), 7.4~7.7 (1H), 8.2~8.7(4H), 9.3(1H)

実施例 7

実施例 1 で得られた $N-(2\text{-アミノエチル})$ $-N\text{-ヘキシル}-5\text{-イソキノリンスルホンアミド}$ (4) 1.54 g に水 100 ml を入れ、塩酸で pH 5 に調整して、乾結乾燥し、5:95 のエタノール、アセトン混合液で再結晶し、 $N-(2\text{-アミノエチル})$ $-N\text{-ヘキシル}-5\text{-イソキノリンスルホンアミド}$ の塩酸塩 0.7 g を取得した (収率 52%)。

NMR スペクトル (CD_3OD): δ ppm

0.7 ~ 1.8 (11 H)

3.0 ~ 3.8 (6 H)

8.1 ~ 8.4 (1 H)

8.8 ~ 9.3 (4 H)

10.1 (1 H, s)

IR スペクトル: ν_{max} (cm^{-1})

2900, 1600, 1350, 1160, 1140

元素分析値 (%)

実測値 C 54.70, H 6.95, N 11.10, Cl 9.20

理論値 C 54.90, H 7.05, N 11.30, Cl 9.53

同様にして、表 7 に示す化合物の塩酸塩を得た。

表 7 元素分析値 (例)

化合物名	C	H	N	Cl
11	56.22	7.41	10.99	8.96
19	59.10	8.31	9.72	8.50
28	57.35	7.26	10.20	8.46
36	58.22	7.59	10.01	8.76
45	63.05	7.54	10.00	8.26

試験例 1

腸間膜動脈に対する弛緩作用

家兎 (日本在来種, 体重 3 kg) を放血致死後、開腹し、上腸間膜動脈を摘出する。血管を常法にしたがい $2\text{ mm} \times 2.5\text{ mm}$ に螺旋状に切り、95% O_2 : 5% CO_2 の混合ガスを通したクレブス・ヘンズライト栄養液を満たした 20 ml オーガンバスに用す。血管の一方を等尺性トランスデューサーに接続し、1.5 g の荷重をかけると、血管の収縮および弛緩反応がトランスデューサー (日本光電, FD ビックアップ TB-912T) にかかる荷重

として記録される。15 ~ 20 mmol/L KCl 水溶液で KCl の最大収縮の低圧 1/2 量の収縮条件下に、本発明化合物の塩酸塩を加え、その弛緩作用を観察した。その完全弛緩を 100% とし、50% 弛緩させる濃度 (ED_{50} 値) を表 8 に示した。

表 8

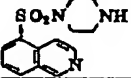
化合物名	ED_{50} 値 (μM)				
1	5				
2	4	18	1.3	34	2.0
3	2	19	1.6	35	1.9
4	1	20	1.7	36	7
5	2	21	1.9	37	6
6	4	22	2.1	38	8
7	2	23	1.8	39	1.1
8	5	24	2.3	40	1.4
9	9	25	1.0	41	1.7
10	15	26	1.1	42	1.5
11	3	27	1.3	43	2.0
12	4	28	1.0	44	2.1
13	5	29	9	45	2.3
14	10	30	1.2	46	2.3
15	7	31	1.0	47	2.2
16	13	32	8	48	2.4
17	14	33	1.3	49	2.6

試験例 2

イヌにおける大腿動脈、椎骨動脈血流量に対する作用

本文中に述べた方法にしたがつて実験を行なった。結果を表 9 に示す。

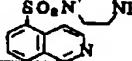
表 9

化合物 No.	静脈内投与量 (mg/kg)	大腿動脈血流量 増加(%)	椎骨動脈血流量 増加(%)
3	0.5	25	150
4	0.5	38	170
28	0.5	51	110
比較例 	1	69	98

試験例 3

ICR マウスに静脈内投与し、急性毒性値を求めた。結果を表 10 に示す。

表 10

化合物 No.	LD ₅₀ , mg/kg
3	105
4	94.6
28	145
比較例 	29